

UNIVERSITÉ DE LYON  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 142

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon

# Contribution à l'étude de la coagulabilité du sang

*Recherches expérimentales sur les animaux à sang froid  
(Grenouilles, Poissons)*

*Pouvoir anticoagulant des acides nucléiques  
Effets de l'ablation du foie*

---

## THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON (SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
Le 10 novembre 1922

PAR

**Xénophon CHAHOVITCH**

Docteur ès-sciences

Assistant de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon  
Né à Ohrida (Serbie), le 25 décembre 1898.



TREVoux  
IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—  
1922



CONTRIBUTION A L'ETUDE  
DE LA COAGULABILITÉ DU SANG

## DU MÊME AUTEUR

---

- Contribution à l'étude de l'immunité chez les invertébrés. (Thèse, Faculté des Sciences de Lyon, page 254, 1922).
- Le pouvoir agglutinant chez les invertébrés. (Compte-rendu, Société de Biologie, 1921).
- Le pouvoir précipitant chez les invertébrés. (Compte-rendu, Société de Biologie, 1921).
- Sur un mode de défense naturelle contre les infections microbiennes chez les invertébrés (en collaboration avec M. le Professeur Couvreur. — Compte-rendu, Académie des Sciences, 1921).
- Contre les infections microbiennes (en collaboration avec M. Couvreur. — Compte-rendu, Académie des Sciences, 1921).
- Remarque à propos de la note de M. A. Paillot (en collaboration avec M. Couvreur. — Compte-rendu, Société de Biologie, 1921).
- Sur la réaction de précipitation du benjoin colloïdal avec les liquides céphalo-rachidiens pathologiques (en collaboration avec M. le Professeur Weill et A. Dufourt. — Compte-rendu, Société de Biologie, 1921).
- Utilisation de la réaction de Pandy pour le diagnostic des méningites et des états méningés fonctionnels (en collaboration avec MM. E. Weill et Dufourt. — Compte-rendu, Société de Biologie, 1922).
- Diagnostic des états méningés organiques et fonctionnels au moyen de la réaction de Pandy (avec MM. Weill et Dufourt. — Compte-rendu, Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1922).
- Contribution à l'étude de l'immunité chez les insectes. (*Annales*, Société Linéenne de Lyon, 1922).
- Immunité chez les insectes (*Annales*, Société Linéenne de Lyon, 1922).
- Contribution à l'étude de l'immunité chez les crustacés décapodes. Effets de l'action des cultures microbiennes in vivo. (*Annales*, Société Linéenne de Lyon, 1922).
- Existence d'une immunité naturelle antitoxique chez les crustacés décapodes. (*Annales*, Société Linéenne de Lyon, 1922).

UNIVERSITÉ DE LYON  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 142

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Lyon

**Contribution à l'étude de la coagulabilité du sang**

*Recherches expérimentales sur les animaux à sang froid  
(Grenouilles, Poissons)*

*Pouvoir anticoagulant des acides nucléiques  
Effets de l'ablation du foie*

**THÈSE**

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON  
(SECTION DE MÉDECINE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
Le 10 novembre 1922

PAR

**Xénophon CHAHOVITCH**

Docteur ès-sciences

Assistant de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon  
Né à Ohrida (Serbie), le 25 décembre 1898.



TRÉVOUX  
IMPRIMERIE JULES JEANNIN

—  
1922

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| Doyen honoraire..... | M. HUGOUNENQ.  |
| Doyen.....           | MM. J. LEPINE. |
| Assesseur.....       | ROQUE.         |

## Professeurs honoraires

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,  
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.).

## Professeurs

|                                                          |   |                 |
|----------------------------------------------------------|---|-----------------|
| Cliniques médicales.....                                 | { | MM. TEISSIER.   |
| Cliniques chirurgicales .....                            |   | ROQUE.          |
| Clinique obstétricale et accouchements.....              |   | BARD.           |
| Clinique ophtalmologique.....                            |   | TIXIER.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....     |   | BERARD.         |
| Clinique neurologique et psychiatrique.....              |   | COMMANDEUR.     |
| Clinique des maladies des enfants.....                   |   | ROLLET.         |
| Clinique des maladies des femmes.....                    |   | NICOLAS.        |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....                   |   | LEPINE (J.).    |
| Clinique des maladies des voies urinaires.....           |   | WEILL.          |
| Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....      |   | POLLOSSON (A.)  |
| Physique biologique, radiologie et physiothérapie.....   |   | LANNOIS.        |
| Chimie biologique et médicale.....                       |   | ROCHET.         |
| Chimie organique et toxicologie.....                     |   | NOVE-JOSSERANT  |
| Matière médicale et botanique.....                       |   | CLUZET.         |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....        |   | HUGOUNENQ.      |
| Anatomie.....                                            |   | MOREL.          |
| Histologie.....                                          |   | X...            |
| Physiologie.....                                         |   | GUIART.         |
| Pathologie interne.....                                  |   | LATARJET.       |
| Pathologie et thérapeutique générales.....               |   | POLICARD.       |
| Anatomie pathologique .....                              |   | DOYON.          |
| Chirurgie opératoire .....                               |   | COLLET.         |
| Médecine expérimentale et comparée et bactériologie..... |   | MOURIQUAND.     |
| Médecine légale.....                                     |   | PAVIOT.         |
| Hygiène.....                                             |   | VILLARD.        |
| Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....           |   | ARLOING (F.).   |
| Pharmacologie.....                                       |   | ETIENNE MARTIN. |
|                                                          |   | CORMOURT (P.).  |
|                                                          |   | PIC.            |
|                                                          |   | MOREAU.         |

## Professeurs titulaires sans chaire

|                      |                                   |           |
|----------------------|-----------------------------------|-----------|
| Chargé d'un cours de | Pathologie externe.....           | VALLAS.   |
| —                    | Propédeutique de gynécologie..... | CONDAMIN. |
| —                    | Chimie minérale.....              | BARRAL.   |
| —                    | Urologie.....                     | GAYET.    |

## Chargés de cours complémentaires

|                                                     |            |
|-----------------------------------------------------|------------|
| Anatomie topographique.....                         | PATEL.     |
| Botanique.....                                      | BRETIN.    |
| Embryologie .....                                   | GRAVIER.   |
| Orthopédie.....                                     | LAROYENNE. |
| Puériculture et hygiène de la première enfance..... | CHATIN.    |
| Stomatologie .....                                  | TELLIER.   |

## Agrégés

|                  |                   |               |                  |
|------------------|-------------------|---------------|------------------|
| MM.              | MM.               | MM.           | MM.              |
| NOGIER.          | GARIN.            | DUROUX.       | CORDIER.         |
| BRETIN.          | SAVY.             | HOVELACQUE.   | ROUBIER.         |
| LERICHE.         | FROMENT.          | TRILLAT.      | FAVRE.           |
| THEVENOT (Léon). | THEVENOT (Lucien) | SARVONAT.     | BONNET.          |
| TAVERNIER.       | PIERY.            | FLORENCE (G.) | NOEL, chargé des |
| CADE.            | COTTE.            | ROCHAIX.      | fonctions.       |

M. BAYLE, secrétaire.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. DOYON, *Président*; POLICARD, *Assesseur*;  
MM. ARLOING et THÉVENOT Lucien, *agréés*.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE  
DE MON PÈRE ET DE MON FRÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS ET A MES BEAUX-FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR

A MES DEUX FAMILLES

A MA FIANCÉE

MADemoiselle YOULIANA TRITCHKOVITCH

Docteur en Médecine

Assistante d'Histologie à la Faculté de Médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. DOYON

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine  
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## AVANT-PROPOS

---

*Il m'est agréable d'exprimer ma profonde reconnaissance envers mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des Sciences de l'Université de Lyon. J'ai travaillé sous la direction de mon Maître, Monsieur le Professeur Doyon, dans son laboratoire. J'ai tâché de compléter mes connaissances physiologiques théoriques par l'expérimentation chez les animaux. Je me rappellerai des expériences réalisées à son cours. Je le remercie sincèrement de la bienveillance qu'il a eu pour moi.*

*Je prie Monsieur le Professeur E. Couvreur, de la Faculté des Sciences, de vouloir bien agréer l'expression de ma gratitude et de croire à mon meilleur souvenir.*

*Monsieur le Professeur Weill m'a accueilli dans son service avec son amabilité coutumière. Il n'a pas épargné ses conseils. Je le prie de croire à mes sentiments respectueux.*

*Je remercie M. le Professeur Policard pour les conseils incessants qu'il m'a donnés au cours de mes études. Je n'oublierai pas de remercier Monsieur Vial, préparateur de Physiologie, pour ses indications chimiques. Je garderai un excellent souvenir de Mademoiselle C. Loison, chef de travaux, ainsi que de Mademoiselle M. Bellion.*



## INTRODUCTION

---

M. Doyon a orienté, depuis un certain nombre d'années, les recherches de son laboratoire principalement vers l'étude de la coagulabilité du sang. Il a mis en évidence plusieurs facteurs qui influent sur la coagulabilité. Il soutient qu'il existe une sécrétion d'origine nucléaire capable de maintenir la fluidité du sang. Il estime aussi que le foie exerce un rôle capital, non seulement en sécrétant (d'une manière prédominante sur les autres organes chez certaines espèces telles que le chien) la substance anticoagulante phosphorée connue sous le nom d'antithrombine, mais aussi en fournissant au sang le fibrinogène. Il démontre, dans tous les cas, que la présence tout au moins d'une partie de la glande hépatique est absolument nécessaire à la présence du fibrinogène dans le plasma sanguin.

M. Doyon m'a prié de vérifier chez les animaux à sang froid (grenouilles, poissons) les résultats qu'il avait obtenus. La présente thèse comprend les expériences personnelles que j'ai instituées dans son laboratoire et sous sa direction, pendant l'été et l'automne de cette année.



## CHAPITRE PREMIER

### *Préliminaires. Notions chimiques concernant les acides nucléiques.*

---

Je ne crois pas inutile de rappeler les notions chimiques fondamentales des acides nucléiques.

**I. Historique.** — Les premiers travaux concernant les composés nucléiques proprement dits, furent exécutés en 1868, par F. Miescher. Il traita du pus par du suc gastrique artificiel et obtint une poudre grise, contenant du phosphore, soluble dans le carbonate de soude et que reprécipitait l'acide acétique. Cette substance fut appelée « nucléine ».

En 1876, il examine des spermatozoïdes de saumon du Rhin. Il les trouva à peu près totalement composés d'une combinaison d'une base protéique, avec un acide organique phosphoré que l'on nomma :

« l'acide nucléique ». De nombreux chimistes s'intéressèrent rapidement à ces travaux. Kossel surtout, différencia avec soin les divers composés nucléiques et mit sur pied des méthodes précises d'analyse par hydrolyse qui contribuèrent pour beaucoup à la connaissance de ces corps. A côté de lui, Neumann, Lilienfeld, Zacharias, Jones, Hammarstsen, Wohlgemuth, Oberbloms, Schmiedeberg, Libermeister, etc., etc., travaillèrent avec succès à l'étude de ces composés.

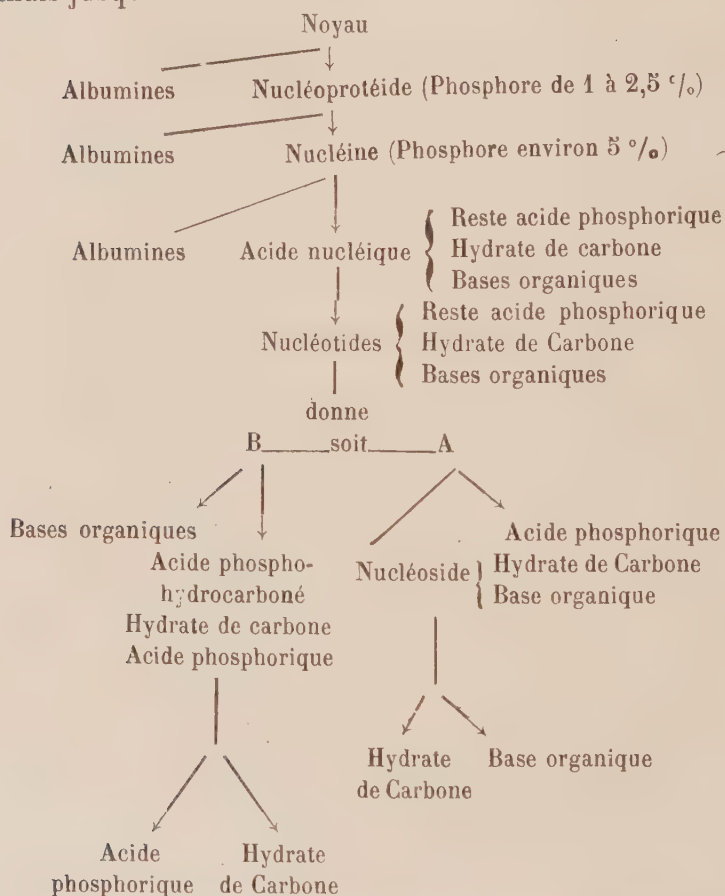
On mit d'abord plus au point la connaissance des *nucléoprotéides*, composés complexes, « dont le « caractère principal est de donner par une hydro-  
« lyse complète, entre autres substances, des bases « puriques ». Leur teneur en phosphore varie de 1 à 2,5 %. Par digestion au moyen des ferments, on obtint alors des « nucléines » proprement dites, caractérisées aussi par leur hydrolyse totale et leur teneur en phosphore qui est d'environ 5 %. Mais c'est avec *l'acide nucléique* qu'on eut un composé chimique, un peu défini. *Il est d'ailleurs la clef de voûte de tout l'édifice des composés nucléiques*. C'est : « le composé phosphoré défini, qui combiné aux ma-  
« tières protéiques selon des proportions et des modes « chimiques variables, forme un des constituants « essentiels et caractéristiques du noyau cellulaire ». Il existe, en effet, à l'état de combinaison avec les histones et les protamines dans les nucléoprotéides. Il est en fait composé de radicaux d'acide phosphorique combinés à des hydrates de carbone et à des bases organiques d'origine variable.

Depuis, quelques savants, après avoir étudié les réactions de ce corps et l'avoir caractérisé et analysé par ses produits d'hydrolyse totale, ont voulu suivre cette hydrolyse dans ses détails. Ce sont, parmi beaucoup d'autres, MM. Jones, Read, Levène, Jacobs, Mandel, Laforge, etc., qui ont poursuivi ces rudes études chimiques dans différents laboratoires et principalement au Rockefeller-Institute de New-York.

On a appris aussi à connaître avec eux les « *nucléotides* », produits immédiats de l'hydrolyse ménagée de l'acide nucléique, qui se dédouble en un ou plusieurs *mono*, *bi* ou même *trinucléotides*. Ce sont des composés où le radical phosphorique reste encore uni aux bases et aux hydrates de carbone. En poussant doucement l'hydrolyse, on va scinder cette combinaison des trois éléments et on aura, soit un complexe, sucre et base, que Levene et ses collaborateurs nomment un *nucléoside*, soit un acide phosphorique dérivé de l'hydrate de carbone, en libérant dans le premier cas, l'acide phosphorique, et dans le second, la base organique. Qu'il s'agisse d'un nucléoside ou d'un acide phosphorique-hydrocarboné, l'hydrolyse totale scindera enfin les deux tronçons de ces complexes et on aura ainsi, détachées, toutes les « pièces constitutives » de ces composés compliqués : hydrate de carbone, acide phosphorique, bases puriques, bases pyrimidiques.

On peut d'ailleurs résumer toute cette chimie des composés nucléiques vrais dans le schéma suivant, qui est supposé représenter les divers corps libérés

au cours d'une hydrolyse menée avec ménagement, mais jusqu'au bout.



**II.— Acides nucléiques extraits des tissus animaux.** — Ce sont ces acides surtout qui ont été étudiés. Ils possèdent un ensemble de caractères physiques et chimiques généraux, qui souffrent pourtant quelques exceptions individuelles.

**MÉTHODES GÉNÉRALES DE PRÉPARATION.** — Il y en a deux principales :

a) *Procédé de Schmiedeberg.* — On réduit le tissu en bouillie et on le met en suspension dans une solution de chlorure cuivrique à 10‰. Le résidu insoluble est séparé, lavé avec cette même solution, puis avec de l'eau, puis avec une solution neutre d'acétate de soude et enfin avec un excès de solution cuivrique. Le résidu insoluble, après ces opérations, est dissous dans de la potasse à 2‰. Le liquide épais est additionné d'alcool jusqu'à cessation de précipité. On recueille le dépôt, on le lave à l'alcool. On le redissout dans l'eau alcaline et on le reprécipite et ce jusqu'à ce que l'alcool ne soit plus coloré en bleu et que le précipité ne donne plus le « biuret ». On redissout dans beaucoup d'eau, on acidifie par l'acide acétique, on centrifuge, et du liquide clair, on obtient le nucléate de cuivre par addition d'une solution de chlorure cuivrique.

b) *Procédé de Neumann.* — On broie le tissu et on le chauffe deux heures au bain-marie bouillant et au réfrigérant ascendant avec deux fois son poids d'eau additionnée de  $1/20^{\text{me}}$  de son poids de lessive de soude et de  $1/10^{\text{me}}$  d'acétate de soude. On neutralise ensuite par l'acide acétique dédoublé, on filtre et on évapore à moitié du poids de substance mis en œuvre. On précipite par un volume égal d'alcool à 95°. On redissout le précipité dans un peu d'eau distillée chaude. On soumet une heure à la température du bain-marie bouillant. On filtre et on ajoute un égal volume d'alcool. On répète cette opération jusqu'à ce qu'il soit nécessaire d'ajouter de l'acétate de soude pour obtenir la précipitation avec l'alcool.

On additionne alors la solution aqueuse de trois volumes d'alcool à 95° tenant 2% d'HCL. On a l'acide nucléique blanc.

**III. — Propriétés physiques.** — L'acide nucléique convenablement lavé et séché, est une poudre blanche, inodore et à peu près insipide, onctueuse au toucher. Les solutions de sels alcalins, de l'acide nucléique ont la propriété de gélifier à la température ordinaire, dès que la concentration dépasse 4 à 5%. Mais cette propriété est fragile et n'apparaît plus lorsque les solutions ont été chauffées 3 ou 4 fois.

Les solutions de sels de l'acide nucléique possèdent une activité optique variable selon l'origine, mais toujours très nette.

**IV. — Propriétés chimiques.** — A peu près insoluble dans l'eau et les dissolvants organiques, l'acide nucléique se dissout aisément dans les alcalis et l'ammoniaque, ainsi que dans les solutions aqueuses de carbonates alcalins, en formant des sels alcalins bien définis et très propres, solubles dans l'eau. Les solutions de sels alcalins précipitent par addition de solution de sels alcalino-terreux (de *calcium* en particulier), ou de sels de métaux lourds, en donnant des nucléates insolubles. Les acides minéraux précipitent l'acide nucléique des solutions diluées de ses sels, mais l'acide acétique n'agira de même qu'en présence de petites quantités d'acétates alcalins. Pourtant, l'acide guanylique du pancréas est précipité par l'acide acétique ; l'acide

extrait du foie est partiellement soluble dans l'alcool chlorydrique.

L'acide nucléique en solution acétique, précipite les solutions de protéines, et il est précipité par addition d'une solution saturée de sel marin.

A l'état de pureté absolue, l'acide ne doit présenter aucune réaction caractéristique des matières protéiques. Ce fait servira à l'identifier.

#### **V. — Identification de l'acide nucléique.**

— On dosera sa teneur en phosphore qui doit approcher de 8,5 % et en azote, qui est d'environ 14,5 % (ces chiffres étant susceptibles de légères variantes, car il est difficile d'obtenir de l'acide nucléique à l'état d'absolue pureté). Mais sa caractérisation absolue ne pourra se faire que par analyse des produits du dédoublement par hydrolyse. Il existe d'ailleurs des réactions histologiques : l'acide nucléique dans les coupes histologiques par des colorations microchimiques, basées sur son caractère acide. Prenant préconise le vert de méthyle.

L'hydrolyse dans les tissus est bien effectuée par les diastases, comme le prouve la mise en liberté de bases nucléiques ; mais on ne saurait se servir de cette hydrolyse naturelle, car, outre qu'elle n'est pas complète, les constituants sont plus ou moins transformés au fur et à mesure de leur libération.

Par une hydrolyse de laboratoire doucement menée, on a pu aussi isoler les nucléotides (un binucléotide et deux mononucléotides dans l'acide provenant du sperme, par exemple), ce qui a permis

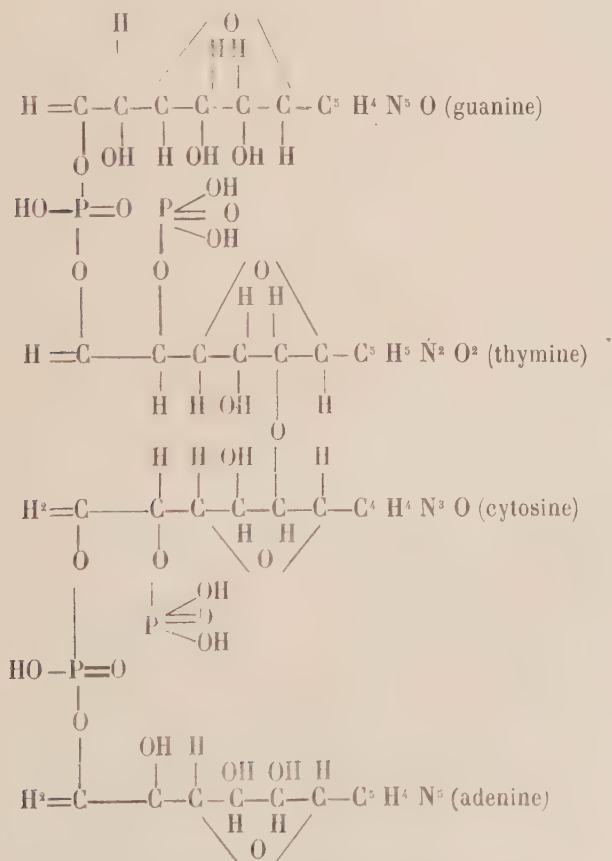
d'établir ainsi plus solidement la formule de ce corps. Mais cette hydrolyse douce « que l'on fait avec de l'acide sulfurique » à 2 % est suivie de toute une longue série de manipulations délicates et elle n'a vraiment sa place que dans l'étude des nucléotides. Dans la pratique, on effectue toujours l'hydrolyse totale qui suffit à établir rapidement le biochimisme de ces composés. On utilise, pour ce faire, soit la technique classique, en chauffant l'acide en tube scellé à 150° pendant 2 heures avec 10 fois son poids d'acide sulfurique, contenant 10 % de  $\text{SO}_4 \text{H}^+$ , soit la technique de Stendel qui réalise l'hydrolyse à froid par l'acide nitrique, soit la méthode de Feulgen (1918), reprise en 1920 par Stendel et Fujer par addition d'une solution de sulfite du commerce et chauffage à 160°, soit encore par la méthode d'hydrolyse par l'acide fluorhydrique, découverte ici-même et appliquée par Hugounencq et Morel.

Levene préconise la substitution de l'alcoolyse à l'hydrolyse. On fait passer un courant de HCL, dans une suspension méthylique d'acide nucléique. L'acide nucléique se dissout rapidement et peu après les bases puriques commencent à se séparer sous forme de chlorhydrate. La séparation est pratiquement complète en 2 heures. La chaleur développée par l'absorption du gaz est suffisante pour provoquer le clivage. Les bases sont peu colorées et aisément isolées pour l'analyse.

Quelle que soit la méthode que l'on emploie, on a pu extraire très nettement les différents constituants de l'acide nucléique. On peut résumer cette hydrolyse dans le schéma ci-dessous :

|                 |   |                                                                                   |
|-----------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Acide nucléique | — | Acide phosphorique                                                                |
|                 | — | Hydrate de carbone (pentoses, hexoses).                                           |
|                 | — | Bases puriques (adénine, guanine d'où viennent ensuite xanthine et hypoxanthine). |
|                 | — | Bases pyrimidiques (thymine, cytosine d'où ensuite uracile).                      |

Les résultats de cette hydrolise totale, appuyée par ceux des hydrolises ménagées, ont permis alors de donner à l'acide nucléique animal, la formule générale suivante :



(Acide thymonucléique, d'après Levene et Jacobs)

Les acides nucléiques animaux préparés jusqu'ici sont assez nombreux ; on les a extraits de tous les tissus avec un rendement en rapport avec la richesse en noyaux. Kossel, Neumann, Doyon, Bang, Haiser et Crete, Schmideberg, Gulevitch, etc., etc.

**VI. Acides nucléiques extraits des végétaux.** — A peine mentionnés jadis et perdus d'abord parmi les acides extraits des animaux, les acides nucléiques d'origine végétale sont, depuis quelques années, étudiés avec beaucoup de soin. Bien que les idées que l'on puisse avoir à leur sujet soient peu nettes et que la connaissance que l'on en a soit encore imprécise, on les a différenciés déjà nettement des acides d'origine animale à presque tous les points de vue (préparation, propriétés, constitution, etc...)

**VII. Modes de préparation.** — Ils sont encore très variables et établis pratiquement pour chaque végétal à traiter. On peut cependant mentionner trois méthodes générales :

a) On obtient aisément du *nucléinate de cuivre* en traitant le végétal, bien lavé et broyé, par une modique quantité de solution d'acétate de cuivre et en alcalinisant le mélange par de la potasse. On laisse 10 minutes en contact, on neutralise par l'acide chlorhydrique et acidifie par l'acide acétique. On décante, puis filtre le liquide qu'on précipite par addition d'une solution de chlorure de cuivre. On lave le précipité, on redissout dans la potasse, on neutralise,

acidifie et reprécipite par le chlorure de cuivre ainsi plusieurs fois.

Par cette méthode dérivée de celle de Schmiedeberg pour les acides d'origine animale, Herlant obtint à partir de la levure de bière, du nucléate de cuivre analysable.

b) Une méthode voisine consiste à traiter les plantes broyées par une solution de carbonate de soude à 8 ‰ pendant un temps variable, selon le végétal. On acidifie, on concentre et on précipite l'acide par l'alcool à 4 ‰ de HCL. Quoi qu'il en soit, et quelques méthodes que l'on analyse, on devra, avant tout traitement, se débarrasser de l'amidon qui peut être contenu dans les végétaux. Pour cela, il suffit de les broyer, de les mettre en suspension dans l'eau et de mettre les récipients 12 à 24 heures à l'étuve à 37°.

**VIII. Propriétés physiques.** — Les acides d'origine végétale sont un peu moins blancs que ceux qui ont été extraits des tissus animaux : comme ceux-ci, ils sont insipides et inodores. Ils sont moins onctueux au toucher. La propriété de gelifier semble très diminuée chez eux, peut-être même n'existe-t-elle pas. On leur a constaté aussi une certaine activité optique.

**IX. Propriétés chimiques.** — Insolubles dans l'eau et les solvants organiques, ils se dissolvent assez aisément dans les alcalis et l'ammoniaque, les carbonates alcalins, en donnant des nucléates

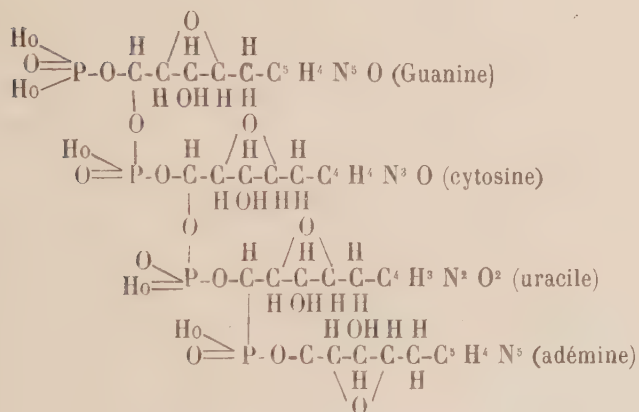
solubles dans l'eau. Les solutions de nucléates alcalins donnent un précité de nucléate insoluble, par addition de solutions de sels des métaux lourds et des métaux alcalino-terreux. Elles sont précipitées, aussi, en libérant l'acide nucléique par les acides minéraux, mais pas par l'acide acétique, sauf en présence d'un peu d'acétate de sodium.

Les acides nucléiques d'origine végétale à l'état pur ne doivent pas donner les réactions des substances protéiques. A l'analyse brutale, leur teneur en phosphore doit être d'environ 9,5 % et celle en azote de 16,3 %. Ils ne sont caractérisés de façon certaine que par leurs produits de dédoublement hydrolytique.

On a effectué cette hydrolyse avec ménagement pour quelques-uns des acides végétaux, dans le but de libérer les nucléotides constitutants, mais les résultats auxquels on est arrivé sont variables. Levene en hydrolysant l'acide de la levure de bière par l'ammoniaque à 5 % et à 100°, en a tiré quatre mononucléotides, mais ces résultats sont contestés. Tannhauser et Sachs, en employant aussi l'ammoniaque et le suc duodénal ont obtenu du même acide un mononucléotide et un trinucéotide.

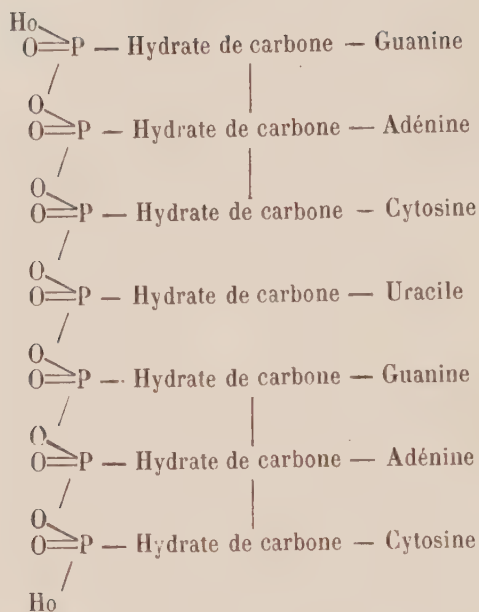
On se contente donc de l'hydrolyse brutale. Pour l'effectuer, on peut se servir des méthodes déjà indiquées pour les acides d'origine animale. On arrive ainsi à libérer outre l'acide phosphorique et des hydrates de carbones, deux bases puriques : guanine et adénine, et deux bases pyrimidiques : cytosine et uracile.

Si l'on est d'accord sur ces résultats d'hydrolyse totale, les opinions varient beaucoup quant à la façon dont ces corps sont combinés, dont les liaisons sont établies entre eux et quant aux quantités de chaque élément chimique qui entrent en jeu. Un grand nombre de chimistes admettent pourtant comme formule type générale, la formule suivante donnée par Levene à l'acide extrait de la levure :



(Acide nucléique de la Levure — Levene)

Cette formule que son auteur attribue aussi à l'acide obtenu à partir du blé est d'ailleurs très discutée. Tannhauser et Sachs donnent comme plus probable la formule ci-dessous qui rencontre aussi de nombreux partisans :



A côté de ces formules principales, il en est plusieurs autres, mais qui au fond ne sont que des variantes de ces deux-là. En fait, aucune n'est définitivement admise.

On a préparé peu d'acides nucléiques d'origine végétale. Le plus connu est l'acide de la levure de bière préparé par Herlant, Boos, Ascoli, etc. Levene a préparé l'acide du blé. D'autres acides sont à l'étude.

## CHAPITRE II

### *Généralités concernant le pouvoir anticoagulant des acides nucléiques*

---

On sait que dans certaines circonstances, le sang devient incoagulable, par suite de l'accumulation dans le sang d'une substance anticoagulante désignée sous le nom d'antithrombine. Cette substance prend naissance dans l'organisme sous l'influence notamment de l'injection de peptone et de certains alcaloïdes. Alors que la peptone et les alcaloïdes sont sans action *in vitro*, l'antithrombine est capable d'empêcher le sang *in vitro* de se coaguler. L'antithrombine est donc une substance nouvelle sécrétée par l'organisme sous l'influence de la peptone et des alcaloïdes.

MM. Doyon, Morel et Policard ont prouvé que l'antithrombine est une nucléoprotéide. Ils ont aussi montré qu'il était possible d'extraire du foie et même de tous les organes, en utilisant quelques artifices, des nucléoprotéides anticoagulantes qui s'identifient absolument avec l'antithrombine qui

apparaît dans certaines circonstances dans le sang. Il devient donc vraisemblable que l'antithrombine a une origine nucléaire.

M. Doyon a constaté que le pouvoir anticoagulant de l'antithrombine et des autres nucléoprotéides actives doit être rapporté au seul groupement phosphoré. Il a montré avec M. Sarvonat que les acides nucléiques sont capables d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. L'emploi de l'acide nucléique constitue peut-être le meilleur moyen d'obtenir un plasma sanguin stable et absolument limpide. Le plasma nucléaté résiste à l'action du sérum seul et ne se coagule que par l'addition de sérum et de chlorure de calcium.

M. Doyon et ses collaborateurs, parmi lesquels M. Vial principalement, ont préparé les acides nucléiques de tous ou presque tous les organes. Tous sont actifs. Toutefois, certains organes ne donnent pas d'emblée, par les méthodes usuelles, des acides nucléiques très actifs (le thymus par exemple). Pour obtenir du thymus (de veau) un acide très actif, il faut soumettre l'organe avant l'application de la méthode de Neumann, à la putréfaction ménagée ou à l'autolyse en présence du chloroforme. Parmi les organes les plus favorables pour la préparation des acides nucléiques, citons les ganglions mésentériques de bœuf, le pancréas de bœuf, etc. Les ganglions mésentériques donnent le meilleur rendement, plus de 1 %.

M. Doyon et ses collaborateurs ont utilisé principalement les acides nucléiques qu'on extrait des ani-

maux. Sans refuser aux acides végétaux toute activité, il paraît certain qu'ils sont beaucoup moins actifs. D'ailleurs, la préparation des acides végétaux est difficile et peut-être faut-il voir dans la difficulté de cette préparation la cause des insuccès observés jusqu'à ce jour au laboratoire.

Pour préparer le plasma nucléaté, on emploie l'acide nucléique dans les conditions suivantes : l'acide est dissous (0,1 dans 5 c. c. d'une solution alcaline faible (eau distillée 1000, chlorure de sodium 4, carbonate de soude 5) dans un tube de la centrifuge. On chauffe au bain-marie pour faciliter la dissolution. Le liquide est nettement acide au tournesol. Le tube est taré et placé sur le plateau d'une balance, on reçoit 20 gr. de sang, dérivé directement de la carotide d'un chien. On agite vigoureusement en renversant le tube sur la paume de la main. On prélève un petit échantillon pour suivre les modifications du sang total et on centrifuge le reste dans le tube même qui a reçu le sang, pendant 10 minutes environ, à grande vitesse. La séparation du plasma est parfaite ; les globules blancs forment une mince courbe au-dessus de la masse des globules rouges. On peut conserver l'échantillon tel quel ou séparer le plasma avec une pipette. Le sang contient dans ces conditions 5 gr. d'acide nucléique pour 1000 de sang.

## CHAPITRE III

### **Action anticoagulante des acides nucléiques chez la grenouille.**

---

Le chien, que l'on utilise généralement, exige le laboratoire avec l'outillage nécessaire. Avec la grenouille, l'expérience devient beaucoup plus simple et réalisable en dehors des laboratoires de Physiologie. J'ai étudié l'action des acides nucléiques sur le sang de grenouille *in vitro* et *in vivo*.

**I. Action des acides nucléiques in vitro.** — L'acide nucléique empêche le sang de grenouille de se coaguler *in vitro*.

1° Dans un verre de montre, on place 0<sup>cm3</sup>.5 d'une solution contenant 0 gr. 0033 d'acide nucléique, 0 gr. 0025 de carbonate de soude, 0 gr. 002 de chlorure de sodium. On coupe les cuisses successivement à plusieurs grenouilles en laissant tomber dans la solution préparée 60 gouttes (pesant 3 gr. 6) de sang. La coagulation ne se produit pas ; les hématies se déposent, le plasma est absolument limpide et très légèrement teinté au jaune. Si l'on conserve

le mélange dans un tube à essai bouché et si l'on fait des examens histologiques journaliers, on constate que la forme et les propriétés des globules sont parfaitement conservées, même après plusieurs jours la couleur du sang oxygéné réapparaît après agitation à l'air. Le quatrième jour, on observe au microscope quelques flocons de fibrine qui, le lendemain, sont absolument insignifiants.

2° On peut démontrer, par expérience de contrôle, que l'action anticoagulante des solutions appartient à l'acide nucléique.

*In vitro*, la coagulation se produit dans les délais normaux, si l'on ajoute 10 à 15 gouttes de sang à 0 cent.<sup>3</sup>5 d'une solution contenant 0 gr. 0025 de carbonate de soude et 0 gr. 002 de chlorure de sodium.

**II. Action des acides nucléiques in vivo.** — Pour étudier l'action anticoagulante des acides nucléiques chez le chien, on fait généralement l'injection dans une veine. Je me suis demandé si ces acides agissaient aussi par la voie intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée. J'ai réalisé quelques expériences chez les animaux très jeunes (chien, cobaye, souris), en employant des doses très fortes. Toutes mes expériences ont donné des résultats négatifs.

Chez la grenouille, l'injection d'acide nucléique dans le sac lymphatique dorsal, détermine l'incoagulabilité du sang circulant. J'emploie généralement l'acide nucléique de ganglions mésentériques de

bœuf dans les conditions suivantes : On prend 1 gr. d'acide nucléique que l'on dissout à chaud au bain-marie, dans 50 cent. c. d'une solution alcaline (eau distillée 1000, chlorure de sodium 4, carbonate de soude 5). Un demi-centimètre cube contient donc 1 cent. d'acide nucléique.

a) *Dose minima pour un poids donné.* — Il suffit 2 mil. 5 d'acide nucléique de ganglions mésentériques pour amener l'incoagulabilité du sang circulant chez une grenouille de 30 gr.

EXPÉRIENCE I. — On a deux lots de grenouilles de poids sensiblement le même (30 gr. environ). Au premier lot on fait des injections dans le sac lymphatique dorsal de 2 milligr. 5 d'acide nucléique de ganglions. Au second lot, on fait des injections de 1 milligr. 66 d'acide nucléique. On saigne les grenouilles par section de cuisse, une heure après. Le sang du premier lot ne se coagule pas, tandis que celui du second se coagule normalement en masse.

Si nous calculons la dose par kilo, elle est de 83 milligr. 3. D'après ce calcul, pour une grenouille pesant 60 gr., il suffirait de 5 milligr. pour amener l'incoagulabilité du sang circulant. L'expérience m'a montré qu'il n'en est rien, et qu'il faut injecter une dose plus forte.

b) *Durée de la phase d'incoagulabilité.* — La durée de la phase d'incoagulabilité du sang circulant varie avec la dose injectée. La phase est terminée quatre heures après l'injection de 5 milligr. d'acide nucléique à une grenouille de 34 gr. Après l'injection de 10 milligr. la phase est terminée 8 heures après l'injection.

EXPÉRIENCE I. — On prend un lot de grenouilles. On injecte à chaque animal (34 à 36 gr.), 5 milligr. d'acide nucléique. On saigne successivement, par section d'une cuisse, les animaux à des intervalles réguliers ; 1, 2, 3, 4 et 5 heures après l'injection. On constate que le sang présente de la fibrine 4 heures après l'injection.

EXPÉRIENCE II. — On prend un lot de grenouilles. On injecte à chaque animal 10 milligr. d'acide nucléique. On saigne successivement les grenouilles, par section d'une cuisse. On constate que le sang se coagule 8 heures après l'injection.

c) *Rôle de la température.* — Les expériences ci-dessus étaient réalisées pendant l'été (température 30° à 36°). Je me suis demandé si les grenouilles placées à la glacière présenteraient la même durée de la phase d'incoagulabilité du sang circulant. L'expérience m'a montré que la température joue un grand rôle dans la durée de la phase. Plus la température est élevée, plus la phase est courte ; plus la température est basse, plus elle est longue.

EXPÉRIENCE I. — Grenouilles à la glacière depuis deux jours (9° à 11°). Injection de 1 centigr. d'acide nucléique dans le sac lymphatique dorsal. On saigne une grenouille 24 heures après : le sang ne se coagule pas. On saigne une autre grenouille 48 heures après : le sang se coagule normalement.

Les acides nucléiques chez la grenouille agissent même après l'ablation du foie. Il m'a été impossible d'obtenir une immunité contre le pouvoir anticoagulant des acides nucléiques.

**III. — Rapprochement de l'antithrombine avec les acides nucléiques.** — Il est évident que l'antithrombine phosphorée, qui passe dans le sang dans certaines conditions, par exemple chez le chien, sous l'influence de la peptone, de l'atropine, de la morphine, etc., a son origine dans les noyaux cellulaires. Les expériences qui suivent démontrent que l'antithrombine agit sur la grenouille comme les acides nucléiques.

a) *Extraction et propriétés de l'antithrombine.* —

On extrait l'antithrombine de la façon suivante : on injecte à un chien dans une veine de la circulation générale (saphène, tibiale postérieure), une peptone active, à la dose de 2 à 4 décigr. par kilogr. d'animal, dissoute dans une petite quantité d'eau (10 à 20 c. c.). Cinq à dix minutes après l'injection, on prélève par une carotide 150 à 200 gr. de sang, dans un tube de centrifuge. On sépare aussitôt par une centrifugation rapide et prolongée le plasma. On isole ce plasma au moyen d'une pipette, on le chauffe au bain-marie à 100° pendant une demi-heure, en dilacérant de temps en temps le coagulum albuminoïde ; on sépare le liquide de ce coagulum par centrifugation ; on acidifie légèrement le liquide après séparation avec quelques gouttes d'acide acétique à 1 p. 10, puis on chauffe pendant 10 minutes environ au bain-marie bouillant. Il se forme un précipité qu'on isole par centrifugation et qu'on lave plusieurs fois dans le même tube de la centrifuge avec de l'eau distillée. Finalement, après une dernière centrifugation, on redissout au bain-marie l'antithrombine dans 10 c. c. environ de la solution alcaline suivante : eau distillée 1000, chlorure de sodium 4, carbonate de soude 5.

Après refroidissement, on reçoit un volume égal de sang dans le tube qui contient le mélange. La coagulation ne se produit pas ; par centrifugation on obtient un plasma incolore, très stable, qu'on peut conserver plusieurs jours. Du sang reçu dans les mêmes conditions, sur un volume égal de la

solution alcaline, sans antithrombine, coagule normalement (Doyon, Morel, Policard).

L'antithrombine précipite par les acides, l'alcool, et se dissout dans les solutions alcalines faibles. Purifiée par des précipitations et redissolutions successives, elle donne faiblement la réaction du biuret, renferme du carbone, de l'azote et près de 3 % de phosphore. L'antithrombine n'est pas altérée par le vide. Séchée, elle résiste à 105° (Doyon, Morel, Policard).

b) *Action de l'antithrombine chez la grenouille.* — L'antitrombine provenant du plasma peptoné de chien détermine, en injection dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille, l'incoagulabilité du sang circulant, tandis que les nucléoprotéides, provenant du plasma oxalaté n'ont aucune action anticoagulante.

EXPÉRIENCE I. — Chien 19 kilos. Injection de 0 gr. 2 de peptone par kilo dans la veine tibiale. On recueille dix minutes après 200 c. c. de sang. On centrifuge et on prend 55 c. c. de plasma et. on extrait l'antithrombine que l'on dissout dans 5 c. c. d'eau alcaline. On injecte de cette solution 1 c. c. à une grenouille dans le sac lymphatique dorsal. Une demi-heure après, on saigne l'animal par section d'une cuisse. Son sang ne se coagule pas.

EXPÉRIENCE II. — On prépare la nucléoprotéide du plasma normal. On a une solution d'oxalate neutre de potasse (0 gr. 6 dans 10 c. c. d'eau distillée) et on y recueille 250 c. c. de sang. On extrait la nucléoprotéide d'après la technique habituelle. Ensuite, je prépare la nucléoprotéide du plasma peptoné (chien de 24 kil., injection de 5 gr. de peptone dans la tibiale). On dissout les nucléoprotéides dans 5 c. c. d'eau alcaline, par conséquent, on se trouve dans les mêmes conditions. Alors, on injecte : a) 1 c. c. d'antithrombine peptonée à une grenouille de 29 gr., et b) 1 c. c. de la nucléoprotéide oxalatée à une grenouille de 28 gr. On saigne ces animaux une demi-heure après. On constate que le sang pro-

venant de la grenouille injectée avec la nucléoprotéide oxalatée se coagule en masse en 3 minutes, tandis que celui de la grenouille avec la nucléoprotéide peptonée reste incoagulable. On remarque que les grenouilles ayant été injectées avec des nucléoprotéides actives sont abattues, ne sautent pas bien, tandis que celles injectées avec des nucléoprotéides non actives, ne présentent pas ces phénomènes.

c) *Durée de la phase d'incoagulabilité.* — L'injection de 1 c. c. de la solution d'antithrombine, expérimentée par moi, dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille, détermine une phase d'incoagulabilité du sang circulant dont la durée ne dépasse pas deux heures et demie.

EXPÉRIENCE I. — On a deux grenouilles. Injection de 1 c. c. de la solution d'antithrombine à chaque animal. On saigne une grenouille, par section d'une cuisse, 2 heures après l'injection. Son sang ne se coagule pas. On saigne l'autre grenouille deux heures et demie après l'injection, son sang présente des filaments de fibrine 10 minutes après.

d) *Action comparative des nucléoprotéides du plasma peptoné et du plasma oxalaté sur le sang de grenouille in vitro.* — Les nucléoprotéides du plasma peptoné sont actives *in vitro* sur le sang de grenouille, tandis que les nucléoprotéides du plasma oxalaté sont inactives.

EXPÉRIENCE I. — On reçoit dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution de nucléoprotéide du plasma oxalaté, 15 gouttes de sang de grenouille. Le sang se coagule en masse en 3 minutes. On reçoit dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution de l'antithrombine peptonée, 15 gouttes de sang de grenouille. Le sang ne se coagule pas.

## CHAPITRE IV

### *Action anticoagulante des acides nucléiques chez les poissons (Ameiurus nebulosus. Le Sueur).*

---

J'ai étudié l'action des acides nucléiques sur le sang de poisson *in vitro* et *in vivo*.

#### **I. Action des acides nucléiques in vitro.**

— Les acides nucléiques de ganglions mésentériques de bœuf, empêchent le sang de poisson de se coaguler *in vitro*, à la dose de 1 centigr. d'acide nucléique pour 50 gouttes de sang (2.5 c. c.).

EXPÉRIENCE I. — On reçoit dans une cupule contenant 0,5 c. c. d'une solution d'acide nucléique à 1 p. 50, 50 gouttes de sang de poisson. Le sang reste complètement liquide plusieurs jours. Les globules se déposent, le plasma est liquide et se conserve en parfait état.

#### **II. Action des acides nucléiques in vivo.**

— Si on injecte l'acide nucléique dans la cavité du corps d'un poisson, on n'obtient pas le même phénomène que si on injectait cette substance dans les muscles. L'expérience consiste à prendre deux poissons de même poids (30 gr.) et on injecte à l'un dans

la cavité du corps 2 centigr. d'acide nucléique et à l'autre 2 centigr. dans les muscles du dos. Si on saigne ces animaux par section de la queue, on constate que le sang du premier poisson se coagule normalement, tandis que celui du second reste incoagulable. Dans une expérience, j'ai injecté jusqu'à 6 centigr. sans obtenir un résultat positif. Si on ouvre alors la cavité du corps, on constate que tout le liquide n'est pas absorbé ; il y a une vasodilatation des organes abdominaux. Il est possible qu'on n'obtienne pas l'incoagulabilité, du fait d'une absorption très lente.

Au cours de mes expériences, j'ai constaté que l'injection intramusculaire des acides nucléiques déterminait à la place de l'injection, des hémorragies. Si on coupe avec des ciseaux les muscles où le liquide fut injecté, on constate la présence du sang. D'ailleurs, à maintes reprises, j'ai constaté l'écoulement du sang au bout de quelques minutes du trou d'injection. Ce phénomène ne se produit pas si on injecte à la place de l'acide nucléique, l'eau ordinaire ou à la suite d'une piqûre avec une aiguille forte.

En tout cas, l'injection intramusculaire des acides nucléiques chez le poisson-chat détermine l'incoagulabilité du sang circulant.

a) *Dose minima pour un poids donné.* — Il faut injecter deux centigrammes d'acide nucléique de ganglions mésentériques de bœuf dans les muscles, pour obtenir l'incoagulabilité du sang chez un poisson de 38 gr.

EXPÉRIENCE I. — Poisson de 38 gr. Injection dans les muscles de 2 centigr. d'acide nucléique. On le saigne une demi-heure après ; le sang ne se coagule pas et reste parfaitement liquide pendant plusieurs jours.

b) *Durée de la phase d'incoagulabilité.* — Suivant la dose pour un même poids d'animal, la durée de la phase varie. Avec deux centigr. d'acide nucléique, pour un animal de 30 gr., la durée de la phase est de 2 à 2 h. 1/2. Avec quatre centigr., pour un animal de 30 gr., la durée de la phase ne dépasse pas cinq heures. Dans les deux cas, la température de l'eau où les poissons vivaient était de 16°.

EXPÉRIENCE I. — On a un lot de poissons (30 gr.). On injecte à chaque animal 2 centigr. d'acide nucléique dans les muscles. On les saigne successivement de demi-heure en demi-heure. On constate que 2 h. 1/2 après l'injection le sang obtenu par saignée de l'animal se coagule ; la phase d'incoagulabilité est terminée.

EXPÉRIENCE II. — On a un lot de poissons (30 gr.). On injecte à chaque poisson 4 centigr. d'acide nucléique dans les muscles. On constate que le sang se coagule seulement cinq heures après l'injection.

Les acides nucléiques agissent même après l'ablation du foie. Il n'est pas possible d'immuniser le poisson contre le pouvoir anticoagulant des acides nucléiques.

---

## CHAPITRE V

### *Pouvoir anticoagulant et toxicité comparés des acides nucléiques et des autres substances anticoagulantes usuelles.*

---

Dans ce chapitre, je vais étudier l'action comparative des acides nucléiques et de certains anticoagulants chez les animaux à sang froid. J'ai étudié la toxicité de ces substances. J'ai expérimenté avec l'oxalate neutre de potasse, le fluorure de sodium, le citrate de soude et l'hirudine. Ce chapitre a une importance toute particulière. Il montrera que les acides nucléiques ne possèdent aucune toxicité, tandis que les autres substances anticoagulantes sont douées d'une toxicité très grande (surtout l'oxalate) à l'exclusion de l'hirudine. A ce point de vue, il y a donc lieu de préférer de beaucoup les acides nucléiques aux autres agents anticoagulants.

**I. Action anticoagulante du citrate de soude.** — Le citrate de soude injecté à la dose de cinq centigr. dans le sac lymphatique dorsal d'une

grenouille de 27 gr. détermine l'incoagulabilité du sang circulant. Il détermine aussi des fibrillations et des contractures. Chez le poisson-chat, on obtient également, avec la même dose en injection dans les muscles, de l'incoagulabilité du sang et des fibrillations.

EXPÉRIENCE I. — Grenouille de 27 gr. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 c. c. de la solution de citrate à 5 %. Quelques minutes après, on constate des fibrillations. Une demi-heure après, on saigne l'animal, son sang ne se coagule pas.

EXPÉRIENCE II. — Poisson de 40 gr. Injection de 1 c. c. de la solution de citrate à 5 %. Quelques minutes après, l'animal présente des fibrillations très intenses. Une demi-heure après, on le saigne. Son sang ne se coagule pas.

J'ai fait quelques expériences sur la coagulabilité *in vitro*. J'ai constaté que le citrate est un anticoagulant, mais le sang finit toujours par se coaguler.

EXPÉRIENCE I. — On reçoit dans une cupule où on a versé 5 gouttes de la solution de citrate à 1/20, 40 gouttes de sang de poisson. Quelques heures après, le sang est liquide, les globules sont déposés. Le lendemain, on constate des flocons de fibrine en assez grande quantité.

L'expérience fut faite aussi avec une plus petite quantité de sang, on constatait toujours au bout de 24 à 48 heures, des flocons de fibrine.

**II. Action anticoagulante du fluorure de sodium.** — Le fluorure de sodium, injecté dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille ou dans les muscles d'un poisson à la dose de 5 centigr. ne détermine pas l'incoagulabilité du sang circulant. Il détermine des fibrillations, mais les animaux survivent.

EXPÉRIENCE I. — On injecte à une grenouille de 37 gr., 1 c. c. de la solution de fluorure à 5 % dans le sac lymphatique. L'animal, quelques minutes après, présente des fibrillations. On le saigne une demi-heure après : le sang se coagule en masse 5 minutes après.

EXPÉRIENCE II. — On injecte à un poisson de 37 gr., 5 centig. de fluorure dans les muscles. Une demi-heure après, on le saigne. Son sang, 3 minutes après, présente de la fibrine. Le poisson présente des fibrillations.

J'ai constaté que le fluorure déterminait l'incoagulabilité du sang de poisson *in vitro*, mais toujours le sang finissait par se coaguler 24 à 48 heures après.

EXPÉRIENCE I. — On reçoit dans une cupule contenant 5 gouttes de la solution de fluorure à 5 %, 20 gouttes de sang de poisson. Deux heures après, pas de trace de fibrine. Huit heures après, un peu de fibrine. Le lendemain, une grande quantité de fibrine.

**III. Action anticoagulante de l'oxalate neutre de potasse.** — D'après Bottazzi, les oxalates seraient dépourvus de toute action anticoagulante spécifique sur le sang de scyllium catulus (poissons) *in vitro*. Nolf, au contraire, constate que les oxalates s'opposent énergiquement à la coagulation sanguine *in vitro*, comme chez les mammifères, à la dose de 1 gr. 5 ‰.

J'ai constaté l'incoagulabilité du sang circulant chez le poisson (40 gr.) à la suite de l'injection de 5 centigr. d'oxalate neutre de potasse. Chez la grenouille, on observe également l'incoagulabilité du sang circulant. Par section de la cuisse, on n'obtient aucune goutte de sang ; il faut ponctionner le cœur. L'oxalate injecté détermine chez la grenouille et le poisson des fibrillations, des contractures et la mort

en moins d'une demi-heure. De toutes les substances anticoagulantes l'oxalate est le plus nocif.

EXPÉRIENCE I. — Grenouille de 24 gr. Injection de 5 centig. d'oxalate de potasse dans le sac lymphathique dorsal. L'animal, quelques minutes après, présente des fibrillations, puis devient flasque. Par section de la cuisse, on ne peut pas obtenir une seule goutte de sang. On ponctionne le cœur : le sang ne se coagule pas. L'animal déjà était tué, son cœur ne battait plus. Dans quelques cas, j'ai constaté que le cœur était très dilaté, les oreillettes continuant à battre encore quelques minutes, le ventricule étant arrêté.

EXPÉRIENCE II. — Poisson de 40 gr. Injection dans les muscles de 5 centigr. d'oxalate. Quelques minutes après, il présente des fibrillations, puis ne nage plus. On le saigne une demi-heure après l'injection, par section de la queue. Son sang ne se coagule pas. L'animal était tué en moins d'une demi heure.

J'ai constaté aussi que l'oxalate neutre de potasse déterminait l'incoagulabilité du sang de poisson *in vitro* à la dose de 16 gr. 5 pour 1.000 c. c. de sang.

EXPÉRIENCE I. — On reçoit dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution à 5 % d'oxalate, 50 gouttes de sang de poisson. Le sang reste liquide plusieurs jours.

**IV. — Action anticoagulante de l'hirudine.** — L'extrait de sangsues, injecté dans le sac lymphatique dorsal et dans les muscles chez la grenouille ne détermine pas l'incoagulabilité du sang circulant. Par contre, cet extrait injecté dans les muscles d'un poisson, détermine l'incoagulabilité de son sang circulant. Il n'est pas toxique.

Pour préparer l'extrait, j'ai employé le procédé de Mayet et Gobinot, en remplaçant seulement l'alcool absolu par l'alcool à 95°.

EXPÉRIENCE I. — On injecte à une grenouille de 35 gr., 1 c. c. de la solution d'hirudine, dans le sac lymphatique dorsal, et à une autre grenouille la même dose, dans les muscles de la cuisse. Une demi-heure après, on saigne ces animaux : le sang se coagule dans les deux cas. On constate que le liquide injecté n'est pas absorbé complètement. Dans d'autres expériences, j'ai attendu plus d'une heure et même deux heures après l'injection, le sang se coagulait toujours normalement. Les animaux injectés ne présentaient aucun phénomène particulier.

EXPÉRIENCE II. — Poisson de 30 gr. Injection de 1 c. c. de la solution d'hirudine (la même que pour la grenouille), dans les muscles. Une demi-heure après, on saigne l'animal par section de la queue. Son sang reste liquide, sans trace de fibrine.

L'hirudine injectée chez le poisson n'agit pas par l'intermédiaire du foie. En effet, j'ai constaté qu'après l'ablation du foie, si on injectait à un poisson de l'hirudine, son sang devenait quand même incoagulable.

La durée de la phase d'incoagulabilité du sang circulant, varie avec la dose injectée. Avec 0,5 c. c. d'une solution d'hirudine, on a une durée de 24 heures ; avec 1 c. c. de la même solution, on a une durée de 48 heures.

EXPÉRIENCE I. — On a un lot de poissons (20 gr.). On injecte 0,5 c. c. d'une solution d'hirudine dans les muscles à chaque poisson. On constate que la phase d'incoagulabilité dure 24 heures.

EXPÉRIENCE II. — On a un lot de poissons (20 gr.). On injecte à chaque animal 1 c. c. d'une solution d'hirudine. On constate que la phase d'incoagulabilité dure 48 heures.

L'extrait de sangsues empêche le sang de grenouille de se coaguler *in vitro*. On a le même résultat avec le sang de poisson. Il suffit d'ajouter 5 gouttes d'une solution d'hirudine à 50 gouttes de sang

de grenouille ou de poisson, pour qu'il ne se coagule pas.

EXPÉRIENCE. I. → On reçoit dans une cupule contenant 5 gouttes d'hirudine, 50 gouttes de sang de poisson ou de grenouille. Le sang reste liquide plus de quatre jours, mais finit toujours par se putréfier, mais il ne se coagule pas. Les globules se déposent, on a un plasma liquide, légèrement jaunâtre. Si on reçoit sur 5 gouttes d'hirudine 80 gouttes de sang, on constate le lendemain un caillot dans le plasma.

**V. — Synthèse des résultats.** — J'ai vu qu'il faut 5 centigr. de citrate de soude, en injection, pour déterminer l'incoagulabilité du sang circulant chez une grenouille de 30 gr. environ et un poisson de 40 gr. environ. Le citrate est toxique, détermine des fibrillations et des contractures.

Avec le fluorure de sodium on n'observe pas l'incoagulabilité et, de plus, il est toxique.

J'ai constaté qu'il faut injecter 5 centigr. d'oxalate de potasse pour obtenir l'incoagulabilité du sang chez la grenouille. Il n'est pas possible d'obtenir du sang par section de la cuisse, il faut ponctionner le cœur. L'animal injecté succombe en moins d'une demi-heure, par l'arrêt du cœur. J'ai constaté l'incoagulabilité du sang chez le poisson à la suite de l'injection de 5 centigr. d'oxalate dans les muscles. Les poissons injectés ne survivent pas, en moins d'une demi-heure sont tués.

L'extrait de sangsues détermine l'incoagulabilité du sang en injection dans les muscles chez le poisson ; chez la grenouille le résultat est négatif, même si l'hirudine est injectée dans un sac lymphatique, même après un assez long délai. Il n'est pas toxique.

Les acides nucléiques sont des agents anticoagulants les plus actifs chez la grenouille et les poissons. Ils ne possèdent aucune toxicité.

EXPÉRIENCE I. — Grenouille de 29 gr. Injection dans le sac lymphatique dorsal d'un décigramme d'acide nucléique de ganglions. L'animal ne présente aucun trouble apparent et survit.

EXPÉRIENCE II. — Poisson de 30 gr. Injection intramusculaire d'un décigramme d'acide nucléique de ganglions. L'animal ne présente pas de fibrillation, nage normalement et survit.

---

## CHAPITRE VI

### *Action du chlorure de calcium et du sérum sur le sang nucléaté, citraté et hirudiné.*

---

Si on prend du sang nucléaté, citraté ou hirudiné, on constate que les globules se déposent spontanément. Le plasma est limpide, légèrement jaunâtre chez le poisson, sans trace d'hémolyse. En ce qui concerne le plasma citraté, on constate toujours quelques flocons de fibrine 24 à 48 heures après. Si on examine le dépôt constitué par les globules rouges avec à la surface des globules blancs, on constate que les globules conservent leur forme normale. Quelquefois, au bout de 3 à 4 jours, on constate au microscope des amas de globules blancs ; on peut observer ces amas à l'œil nu, plus particulièrement avec le sang hirudiné.

Le sang de poisson rendu incoagulable par l'acide nucléique, le citrate de soude ou l'hirudine se coagule après l'addition de chlorure de calcium, à l'exclusion même de sérum. Le sérum seul n'a aucune influence coagulante. Le plasma citraté ou nucléaté

de poisson, chauffé à 56°. perd la propriété de se coaguler après l'addition de chlorure de calcium.

Chez le chien, il faut, pour que le sang rendu incoagulable par l'acide nucléique se coagule, ajouter du sérum et du chlorure de calcium à la fois.

EXEMPLE I. — Sang rendu incoagulable par l'acide nucléique de l'intestin. 1 gr. 5 dans 65 c. c. de la solution alcaline (eau distillée 1000, chlorure de sodium 4, carbonate de soude 5 gr.) ; 295 gr. de sang de chien. Une partie du mélange est divisée en échantillons de 5 c. c. dans des tubes à essais. Les échantillons, additionnés de sérum frais, de sang de chien et d'une solution de chlorure de calcium à 10 % (7 ou 15 gouttes de chaque) ont coagulé en masse en moins de 4 heures. Les échantillons additionnés soit de sérum seul, soit de la seule solution de chlorure de calcium (7 ou 15 gouttes), ainsi qu'un échantillon de sang seul sont restés liquides. Le plasma était naturellement séparé des globules déposés au fond des tubes. L'autre partie, la plus importante du mélange, avait été centrifugée de suite après la prise ; le plasma séparé avec une pipette et réparti dans des tubes à essais par échantillons de 5 c. c.

Tous les échantillons de plasma additionnés de sérum et de la solution de chlorure de calcium ont coagulé en masse, après 5 jours (pour 5 gouttes de chaque), en moins de 4 heures (pour 10, 15 et 20 gouttes de chaque). Les échantillons additionnés de sérum seulement ont coagulé : pour 5 gouttes,

5 jours après, les échantillons ayant reçu 15 et 20 gouttes de sérum étaient encore liquides à ce moment. Les échantillons additionnés de la seule solution de chlorure de calcium à la dose de 5 gouttes ont coagulé 5 jours après ; ceux qui avaient reçu 10, 15, 20 gouttes étaient encore liquides 5 jours après l'addition du chlorure de calcium. Le plasma seul, sans addition de sérum ni de chlorure de calcium, a coagulé 5 jours après la saignée (Doyon).

EXEMPLE II. — a) On recueille dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution à 1 p. 50 d'acide nucléique, 50 gouttes de sang de poisson. On ajoute de 2 à 10 gouttes de sérum frais de poisson. Le sang reste liquide pendant plusieurs jours.

b) On reçoit dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution à 1 p. 50 d'acide nucléique, 50 gouttes de sang de poisson. On ajoute de 2 à 10 gouttes d'une solution de chlorure de calcium à 1 % ; quinze minutes à une demi-heure après, on a la prise en masse. Dans d'autres expériences, j'ai utilisé du sang rendu incoagulable par l'injection d'acide nucléique à l'animal. Le résultat fut le même après l'addition de chlorure de calcium.

c) On prend 2 c. c. de plasma nucléaté (0,8 c. c. de la solution d'acide nucléique à 1 p. 50 pour 4 c. c. de sang de poisson), que l'on divise en deux échantillons de 1 c. c. L'un est chauffé à 56°, l'autre ne l'est pas. On ajoute dans les deux cas 5 gouttes de la solution de chlorure de calcium à 1 %. Le plasma non chauffé se coagule en masse 45 minutes après,

tandis que le plasma chauffé ne se coagule pas et reste plusieurs jours liquide.

J'ai constaté que la coagulation est plus rapide sous l'influence de l'addition de chlorure de calcium à du sang total qu'à du plasma seul.

*d)* On recueille dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution de citrate de soude à 1 p. 50, 30 gouttes du sang de poisson. Le sang est rendu incoagulable. On y ajoute 1 goutte de la solution du chlorure de calcium à 10 % ; en 3 minutes, prise en masse.

*e)* On recueille dans une cupule contenant 0,5 c. c. de la solution de citrate à 1 p. 50, 30 gouttes de sang de poisson ; on y ajoute de 2 à 10 gouttes de sérum frais de poisson. Le sang ne se coagule pas.

*f)* On reçoit dans 1 c. c. de la solution de citrate à 1 p. 50, 4 c. c. du sang de poisson. Le sang est rendu incoagulable. On centrifuge le tout, et on obtient 35 c. c. de plasma. Le plasma est divisé en trois échantillons. Un échantillon est chauffé à 56°. On additionne à chaque échantillon 5 gouttes de la solution de chlorure de calcium à 1 %. Les échantillons non chauffés se coagulent en masse 10 minutes après, tandis que l'échantillon chauffé à 56°, ne se coagule pas, plusieurs jours, reste liquide.

*i)* On reçoit dans une cupule contenant 5 gouttes de la solution d'hirudine, 40 gouttes de sang de poisson. Le sang est rendu incoagulable. On divise alors ce sang en 4 échantillons. On ajoute dans trois d'entre eux du chlorure de calcium : *a)* dans le premier 2 gouttes d'une solution à 10 % ; *b)* dans le second,

4 gouttes, et dans le troisième 6 gouttes; le quatrième sert de témoin. Le lendemain, on constate dans le troisième un gros caillot, dans le second beaucoup de fibrines et le premier et le témoin sont liquides.

---

## CHAPITRE VII

### *Effets de la destruction et de l'ablation du foie chez les poissons. Incoagulabilité du sang. Convulsions et lésions rénales.*

---

#### **I. Exposé des données antérieures. —**

Dès 1905, M. Doyon a vu que la destruction du foie provoque chez le chien l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma. Les expériences initiales consistaient à provoquer la destruction du foie au moyen du chloroforme. Le chloroforme était donné par voie gastrique mêlé à de l'huile à la dose de 2 à 3 gr. par kilog. Une ou deux doses répétées à 24 heures d'intervalle peuvent suffire.

*In vitro* : le chloroforme provoque la coagulation instantanée du sang. *In vivo* : administré par la voie gastrique ou par la voie sous-cutanée, le chloroforme détermine, à certaines doses, parallèlement : l'incoagulabilité du sang, la disparition du fibrinogène du plasma et la nécrose du foie. Le chloroforme exerce une action élective sur le foie, à l'exclusion de toute action sur les autres organes, sauf cepen-

dant le rein. La disparition du fibrinogène et l'incoagulabilité dépendent de la nécrose du foie. Lorsque les lésions du foie sont, pour un mobile quelconque (rejet d'une partie du chloroforme, vomissements...) plus accusées, on observe de l'ictère, les modifications du sang sont peu sensibles, le sang se coagule plus ou moins normalement.

Le moyen le plus sûr d'obtenir la nécrose du foie est d'administrer le chloroforme par la voie gastrique. La voie sous-cutanée donne des résultats moins certains et incomplets. Absorbé par inhalation, le chloroforme exerce aussi une action sur le foie et le sang. Une seule et relativement courte anesthésie peut suffire chez le chien (et même chez l'homme) à provoquer une nécrose du foie et l'incoagulabilité du sang par disparition du fibrinogène. Mais le fait est exceptionnel et les conditions qui peuvent le faire apparaître sont inconnues. Néanmoins, M. Doyon a vu avec M. Policard que toute anesthésie exerce une action nécrosante sur le foie, action qui se poursuit après la cessation de l'inhalation; les lésions sont en général parcellaires, bien discrètes et limitées à quelques cellules.

Toutes les causes qui influent sur l'intégrité du foie, diminuent le fibrinogène du sang. L'ablation du foie donne de bons résultats, mais seulement chez les animaux à sang froid. M. Doyon a vu, avec MM. Gautier et Morel, que l'ablation totale du foie chez la grenouille, détermine l'incoagulabilité absolue du sang. De plus, il est possible de saigner entièrement une grenouille, de débarrasser entièrement son sys-

tème circulatoire du sang qu'il contient pour y substituer du sang défibriné d'animaux de même espèce ; la fibrine est régénérée en quelques heures. La régénération n'a pas lieu si la grenouille est privée de son foie. Je rappelle que les grenouilles qui ont subi l'ablation du foie présentent des crises tétaniques et des lésions rénales (Doyon et Policard).

## **II. Ablation du foie chez le poisson. —**

Il est très facile d'extirper le foie chez le poisson-chat. Pour extirper le foie, le poisson est pris dans un linge, la face ventrale en haut. Sur la ligne médiane on fait une incision en pénétrant dans la cavité du corps. Le foie est situé dans la partie antérieure de cette cavité ; il possède deux lobes symétriques. Il est facile de l'enlever en coupant ses liens d'attache. On ne fait aucune ligature ; quelquefois on a de petites hémorragies qui ne durent pas longtemps. On ferme l'abdomen par des sutures. L'animal est remis dans l'aquarium à l'eau courante et on ne peut pas le distinguer des poissons normaux.

L'animal opéré survit en été 4 à 5 jours et l'hiver 8 à 10 jours. L'été, le deuxième ou le troisième jour après l'extirpation du foie, l'animal présente des fibrillations et quelquefois même des contractures. En saisissant la queue avec une pince, l'animal se raidit brusquement. L'hiver, on constate rarement des contractures, mais surtout vers le sixième jour on a des fibrillations, plus particulièrement quand on saisit la queue de l'animal.

Outre ces accidents tétaniques, on a observé

l'incoagulabilité du sang circulant deux jours après l'extirpation totale du foie. On l'a avec plus de certitude le troisième ou le quatrième jour. Par section de la queue, on obtient du sang incoagulable, les globules se déposent et le plasma parfaitement limpide surnage. Le sang reste indéfiniment liquide. L'addition de sérum frais de poisson et de chlorure de calcium, soit isolément, soit les deux à la fois, n'ont aucune action sur le sang rendu incoagulable par l'ablation du foie.

J'ai prélevé le rein des poissons ayant subi l'ablation du foie. J'ai constaté l'apparition de gros grains dans certains tubes urinaires (tubes à cuticule). Ces grains sont très nombreux et très gros dans les reins provenant de poissons ayant subi l'ablation du foie six jours auparavant. Normalement, on trouve de petits grains et en petite quantité dans certains tubes.

Après l'ablation du foie, le courant sanguin n'est pas interrompu entre le système porte et le système général. Il y a rétablissement de la circulation par les nombreuses anastomoses qui existent entre les veines mésentériques et les veines rénales, ainsi qu'avec les veines de la paroi abdominale. Pour démontrer la réalité de ce fait, il suffit d'injecter 0,5 c. c. d'une solution de nicotine à 1 % à un poisson de 60 gr. Après cette injection, les anastomoses se voient très bien par suite de la congestion.

## CONCLUSIONS

---

I. — Les acides nucléiques possèdent le pouvoir d'empêcher *in vitro* le sang de se coaguler. La démonstration est particulièrement facile chez la grenouille et chez certains poissons, tel que le poisson-chat.

II. — La dose nécessaire pour empêcher le sang de se coaguler *in vitro* chez la grenouille est de 0 gr. 9 d'acide nucléique pour 1.000 de sang, et chez le poisson est de 4 gr. d'acide nucléique pour 1.000 de sang.

III. — D'une manière générale, les acides nucléiques sont inactifs *in vivo* chez les mammifères, sauf dans certaines conditions bien déterminées (injection dans une veine mésentérique chez le chien...) Ils provoquent l'incoagulabilité du sang circulant lorsqu'ils sont injectés : chez la grenouille dans un sac lymphatique, chez les poissons-chats dans les muscles. Il suffit d'injecter 2 mgr. 5 d'acide nucléique chez une grenouille, de 30 gr. et 2 centigr. chez un poisson de 38 gr. pour provoquer l'incoagulabilité du sang circulant.

IV. — La phase pendant laquelle le sang circulant

est incoagulable chez la grenouille et le poisson dépend non seulement de la dose injectée, mais aussi de la température. La phase est terminée 8 heures après l'injection de 1 centigr. d'acide nucléique chez la grenouille à la température de 30° à 36°, tandis que cette phase dure plus de 24 heures si on injecte 1 centigr. d'acide nucléique à une grenouille placée à la glacière (9° à 11°).

V. — L'antithrombine extraite du plasma du sang des chiens peptonés est active chez la grenouille dans les mêmes conditions que les acides nucléiques.

VI. — Si on compare entre elles différentes substances anticoagulantes (citrate de soude, l'oxalate, l'acide nucléique, l'hirudine), on constate que les acides nucléiques présentent de très grands avantages en raison de l'absence totale de toxicité et de leur très grande activité.

VII. — L'extirpation totale du foie chez le poisson-chat détermine l'incoagulabilité absolue du sang, des accidents tétaniques et des lésions rénales absolument comparables à celles observées chez la grenouille.

Vu :  
LE DOYEN,  
Jean LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
M. DOYON.

*Vu et permis d'imprimer :*  
Lyon, le 27 Octobre 1922.  
POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION,  
*Le Vice-Président du Conseil de l'Université,*  
Jean LÉPINE.



## BIBLIOGRAPHIE

---

- BOTTAZZI. — Contribution à la connaissance de la coagulation du sang de quelques animaux marins et des moyens pour l'empêcher. *Arch. ital. de Biolog*, 1902, XXXVII, 49-63.
- DOYON. — Antithrombine et acides nucléiques : résumé et travail d'ensemble. *Archives internationales de Physiologie*, 1921 (avril et novembre). *Académie des Sciences*, 1921-1922.
- Ablation du foie. Lésions hépatiques. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1905-1906. *Société de Biologie*, 1905-1909. *Académie des Sciences*, 1905-1906.
- HAMMARSTEN. — *Zeit für physiol. Chemi.* XIX, p. 19.
- HUGOUNENCQ et MOREL. — Compte-rendu *Académie des Sciences*, 1908.
- JONES W. — *Nucleic acids*. Chef Lougmans Green and Co, Londres.
- KOSSEL A. — Dubois-Reymond's *Arch.* 1891, p. 181. *Zeit für physiol. Chem.* VII, p. 7 et XXII, p. 77.
- LEVENE. -- *Arch. of Neurolog. and Psycho-Pathology*, II, B. *Zeit physiolog. Chemi.* XXIII, p. 541 ; XXXII, p. 541 ; XXXVIII, p. 404 ; XLV, p. 370 ; XLVI, p. 155 ; XLVII, p. 140 ; XXXIX, p. 133.
- *Journal of Biol. Chemistry*. XL, p. 395, p. 415 p. 424 ; XLI, p. 19, 23, 484 ; XLIII, p. 579 ; XLVIII, p. 119, 125, 177, 183.

- LIBERMEISTER. — *Hofmeist'Beis.* VIII, p. 439.
- LILIENFELD. — *Zeit für physiol. Chemi.*, 1892, p. 128, 1893, p. 391.
- MOREL A. — Précis de technique chimique, 1909, p. 446, 636.
- MIESCHER. — Hoppés-Seyler. *Med. Chim. Unterwich.* 1875.
- NEUMANN. — *Zeit für physiol. Chemic.* XXII, p. 77. *Archiv. f. Anat. u. Physiol.* 1889, p. 552.
- NOLF. — Coagulation du sang chez les poissons. *Arch. int. de Physiologie.* 1906.
- PLIMMER. — *Practical organic and Biochemistry.* Chez Lougmans Green and C<sup>o</sup>. Londres 1918.
- SCHMIEDEBERG. — *Arch. f. exper. Patholog.* XXXIII, p. 57, 106 ; XXXVII, p. 121 ; XLIII, p. 57 ; XLIV, p. 148.
- STENDEL. — *Zeit physiol. Chemi.* XLVIII, p. 425 ; XLIX, p. 406 ; LIII, p. 14 ; CXI, p. 297.
- TANNHAUSER et SACHS. — *Zeit für physiol. Chemi.* CIX, p. 177.
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                            | Pages |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AVANT-PROPOS .....                                                                         | 9     |
| INTRODUCTION. ....                                                                         | 11    |
| CHAPITRE PREMIER. — Préliminaires. Notions chimiques concernant les acides nucléiques..... | 13    |
| I. Historique .....                                                                        | 13    |
| II. Acides nucléiques extraits des tissus animaux .....                                    | 16    |
| III. Propriétés physiques. ....                                                            | 18    |
| IV. Propriétés chimiques .....                                                             | 18    |
| V. Identification de l'acide nucléique.....                                                | 19    |
| VI. Acides nucléiques extraits des végétaux ....                                           | 22    |
| VII. Modes de préparation... ..                                                            | 22    |
| VIII. Propriétés physiques.....                                                            | 23    |
| IX. Propriétés chimiques .....                                                             | 23    |
| CHAPITRE II. — Généralités concernant le pouvoir anticoagulant des acides nucléiques.....  | 27    |
| CHAPITRE III. — Action anticoagulante des acides nucléiques chez la grenouille ... ..      | 30    |
| I. Action des acides nucléiques <i>in vitro</i> .....                                      | 30    |
| II. Action des acides nucléiques <i>in vivo</i> .....                                      | 31    |
| III. Rapprochement de l'antithrombine avec les acides nucléiques... ..                     | 33    |





